

PON1: un gen clave en psoriasis y enfermedad cardiovascular

María Guadalupe Cortés Ruiz
Omar Graciano Machuca
Anabell Alvarado Navarro

La psoriasis es una enfermedad de la piel que aparece cuando el sistema de defensa (inmunológico), en lugar de proteger al cuerpo, libera sustancias que favorecen la inflamación y aceleran la generación de piel. Una piel sana tarda aproximadamente 4 semanas en renovarse; sin embargo, en las personas con psoriasis este proceso ocurre en apenas 3 a 5 días. Este tiempo es insuficiente para que las principales células que conforman la piel (llamadas queratinocitos) alcancen la maduración y puedan funcionar de manera adecuada. Como resultado, se forman lesiones bien definidas con piel engrosada, enrojecida y cubierta con escamas blancas que se desprenden fácilmente.

Las lesiones de psoriasis no son contagiosas y pueden permanecer desde unos pocos días hasta varios años, e incluso acompañar a la persona toda la vida. La cantidad y el tamaño de estas lesiones pueden variar según la presencia de ciertos factores que influyen en la enfermedad.

En la piel afectada por psoriasis ocurre un desequilibrio en las sustancias que sirven como mensajes entre las células, lo que no solo afecta la piel, sino que también a todo el cuerpo. Esta alteración favorece que las personas con psoriasis tengan mayor riesgo a desarrollar otros problemas de salud, como el síndrome metabólico, caracterizado por obesidad, presión arterial elevada y niveles altos de azúcar (glucosa) y grasas (triglicéridos y colesterol) en la sangre. Además, se ha observado una mayor frecuencia de enfermedades del corazón, como la aterosclerosis, en la que las arterias se endurecen y estrechan debido a la acumulación de grasa en sus paredes [1].

Diversos factores se han relacionado a la aparición y desarrollo de la psoriasis, entre ellos ambientales, inmunológicos y genéticos. En cuanto a los genéticos, los cuales son una especie de “manual de instrucciones” del cuerpo, está el ADN dentro del cual hay segmentos llamados genes, que instruyen a las células cómo producir sustancias, las cuales cumplen distintas funciones en el organismo. Estos genes están formados por bloques que se organizan formando una cadena. Una alteración o “error” en la cadena causa una modificación en el orden y la secuencia de los bloques, lo que se conoce como un polimorfismo, el cual puede conferir un riesgo a una persona a presentar una enfermedad, tal como la psoriasis.

En estudios realizados en distintos países se ha observado que las personas con psoriasis presentan alteraciones del gen que produce la enzima *PON1*, una sustancia con funciones importantes, entre ellas la protección del corazón mediante la regulación del manejo de las grasas del cuerpo. La *PON1* viaja unida al colesterol “bueno” (HDL) y ayuda a limpiar el exceso del colesterol “malo” (LDL). De esta manera, evita que el LDL se oxide, se pegue a las paredes de las arterias y las obstruya. Sin embargo, estas alteraciones genéticas hacen que las personas produzcan menores cantidades de *PON1* y que esta sea menos efectiva, lo cual aumenta el riesgo de problemas en el corazón (cardiovasculares) y de circulación [2]. Algo similar también se ha observado en personas con síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y artritis reumatoide [3].

Una de estas variaciones que provoca que *PON1* no funcione adecuadamente se llama rs662, en el cual hay un cambio en uno de los segmentos (gen) del ADN debido a una sustitución de uno de los bloques donde normalmente hay una A (adenina), pero en algunas personas aparece una G (guanina). Otro cambio estudiado es rs854560, donde se reemplaza una A (adenina), pero ahora por otro bloque llamado

T (timina); esta alteración se relaciona con una menor cantidad en la sangre de *PON1*. Ambos cambios implican menor eliminación de colesterol “malo” (LDL) de la sangre y que se tenga mayor riesgo de presentar enfermedades del corazón [4].

En 2021, un equipo de profesionistas de la salud conformado por investigadores del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, en colaboración con médicos especialistas en Dermatología del Instituto Dermatológico de Jalisco “Dr. José Barba Rubio”, publicó un estudio sobre estas dos variaciones del gen *PON1* (rs662 y rs854560) y su relación con psoriasis en población del occidente de México (Jalisco, Michoacán, Nayarit, Colima, Guanajuato, Aguascalientes y Zacatecas). En esta investigación participaron de manera voluntaria 104 personas con psoriasis y 228 sujetos sanos. A todos se les tomó una muestra de sangre para analizar su ADN y buscar dichas variaciones genéticas, comparando después los resultados entre quienes tenían psoriasis y quiénes no.

Al evaluar las variaciones del gen responsable de la producción de *PON1* (rs662 y rs854560) con la asociación a desarrollar psoriasis y su relación con los niveles de grasa (colesterol) en la sangre, los resultados mostraron:

- ▶ Las personas con la variante rs662 tuvieron mayor riesgo de presentar psoriasis y además mostraron niveles más altos de colesterol “malo” (LDL).
- ▶ Las personas con la variante rs854560 presentaron un menor riesgo de tener psoriasis y también niveles más bajos de colesterol “malo” (LDL).
- ▶ En todas las personas con psoriasis, sin importar la variación genética, se encontraron niveles bajos de colesterol “bueno” (HDL) [4].

También se revisó cómo funcionaba la enzima *PON1* en la sangre, tanto en personas con psoriasis como sanas. Los resultados mostraron que en las personas con psoriasis estaba disminuida, lo que hace que el colesterol “bueno”



(HDL) no logre proteger adecuadamente las arterias. Así se facilita que la grasa se acumule y pueda bloquear la circulación [4].

Finalmente, se analizó la cantidad de grasa en la sangre de los participantes. Se encontró que las personas con psoriasis presentaron niveles más altos de colesterol total, colesterol “malo” (LDL) y triglicéridos, mientras que el colesterol “bueno” (HDL) fue más bajo en comparación con las personas sanas. Con el fin de conocer el riesgo de desarrollar enfermedades del corazón, como la aterosclerosis, se utilizó un cálculo sencillo que consiste en dividir el valor del colesterol total entre el valor del colesterol “bueno” (HDL). Este resultado indica la probabilidad de que las grasas se acumulen en las arterias, lo que puede causar problemas del corazón:

- ▶ Riesgo bajo: menor a 4.5
- ▶ Riesgo moderado: 4.5 a 7
- ▶ Riesgo alto: mayor de 7

Al comparar los resultados entre las personas con psoriasis y sanas, se observó que la mayoría de los pacientes tenían un riesgo moderado o alto de sufrir problemas del corazón, mientras que la mayoría de los sujetos sanos tenían un riesgo bajo. Esto quiere decir que quienes viven con psoriasis tienen más probabilidades de presentar enfermedades del corazón o problemas en la circulación [4].

Conclusiones

Los resultados de este estudio muestran que existe una relación entre la psoriasis, las variaciones del gen *PON1* y el riesgo de enfermedades del corazón. En especial, la variación rs662 pa-

rece aumentar tanto la probabilidad de tener psoriasis como la de presentar cambios en las grasas de la sangre, lo que eleva el riesgo de sufrir enfermedades del corazón y problemas de la circulación.

Aun así, es importante señalar que se necesitan más investigaciones en diferentes regiones de México y con un mayor número de participantes para confirmar estos hallazgos. Comprender mejor esta relación podría abrir la puerta a nuevas estrategias de prevención y tratamiento, no solo para la psoriasis, sino también para las enfermedades del corazón que pueden acompañarla.

Referencias

1. Bacchetti T, Simonetti O, Ricotti F, Offidani A, Ferretti G. Plasma oxidation status and antioxidant capacity in psoriatic children. *Arch Derm Res*. 2020;312(1):33-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-019-01976-z>
2. Oszukowska M, Kozłowska M, Kaszuba A. Paraoxonase-1 and other factors related to oxidative stress in psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(1):92-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5114/ada.2020.93386>
3. Bassu S, Mangoni AA, Satta R, Argiolas D, Carru C, Zinellu A. Paraoxonase and arylesterase activity of serum PON-1 enzyme in psoriatic patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2023;23(2):301-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-022-00818-z>
4. Hernández-Collazo AA, Pérez-Méndez O, López-Olmos V, Delgado-Rizo V, Muñoz-Valle JF, Martínez-López E, *et al*. Association between rs662 (A > G) and rs854560 (A > T) polymorphisms in *PON1* gene and the susceptibility for psoriasis in mestizo population of Western Mexico. *Mol Biol Rep*. 2021;48(1):183-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-020-06031-z>

María Guadalupe Cortés Ruiz Egresada de la licenciatura de Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UdeG).

Omar Graciano Machuca Doctorado en Ciencias Biomédicas, Área de Inmunología, Laboratorio de Sistemas Biológicos Centro Universitario de los Valles, UdeG.

Anabell Alvarado Navarro Doctorado en Ciencias Biomédicas, Área de Inmunología, Centro de Investigación en Inmunología y Dermatología, Departamento de Fisiología, CUCS, UdeG.

Contacto: anabell.alvarado@academicos.udg.mx